

Новые свойства отечественного препарата с противовирусным и иммуномодулирующим действием

О. В. ШАМШЕВА

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
МЗ РФ, Москва

В статье представлены результаты многочисленных, в том числе рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований отечественного противовирусного препарата Кагоцел®, полученного путем химического синтеза из натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола растительного происхождения (хлопчатник). Основным механизмом действия препарата является его способность индуцировать продукцию интерферонов, а точнее, так называемых поздних интерферонов, пик активности которых достигается через 18–24 часа после введения индуктора. Показано, что препарат может применяться у взрослых и детей не только в терапии гриппа и ОРВИ, в том числе протекающих с осложнениями (обструктивным ларингитом и бронхообструктивным синдромом, лакунарной ангиной и др.), но и при вирусных поражениях ЖКТ рота- и норовирусной этиологии и влиять на темпы элиминации вирусов из организма.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, вирусы, индукторы интерферонов, Кагоцел

New Features of the Domestic Drug with Antiviral and Immunomodulatory Effects

O. V. Shamsheva

Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The article presents the results of many, including the blind, randomized, placebo-controlled studies of domestic antiviral drug Kagocel® obtained by chemical synthesis from the sodium salt of carboxymethyl cellulose and low-molecular weight polyphenol natural vegetable origin (cotton). The main mechanism of action of the drug is its ability to induce the production of interferons, and more specifically, the late-interferons, whose peak activity is reached after 18–24 hours after the conduct of the inductor. It is shown that the drug can be used in adults and children, not only in the treatment of influenza and acute respiratory viral infections, including proceeding with complications (obstructive laryngitis and BOS syndrome, lacunar angina, etc.), but also in viral lesions of the gastrointestinal tract rotavirus and norovirus etiology and affect the rate of elimination of the viruses.

Keywords: acute respiratory infections, viruses, interferons inducers, Kagocel

Контактная информация: Шамшева Ольга Васильевна - д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней у детей РНИМУ МЗ РФ; г. Москва; +7(499) 236-25-51; ch-infection@mail.ru

Shamsheva Olga - Ph.D., Professor, Head of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow; +7 (499) 236-25-51; ch-infection@mail.ru

УДК 615.37:616.9

Острые респираторные инфекции или острые респираторные заболевания (ОРИ/ОРЗ) — большая группа инфекционно-воспалительных болезней дыхательных путей, вызываемых преимущественно респираторными вирусами, реже пневмотропными бактериями, микоплазмами, хламидиями, пневмоцистами, грибами. Эти заболевания сходны по клиническим проявлениям и эпидемиологическим характеристикам, но различаются особенностями патогенеза и морфологии. В основе ОРЗ лежит воспаление слизистых оболочек верхних (ринит, назофарингит, фарингит, тонзиллит, эпиглоттит) и/или нижних дыхательных путей (ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит, пневмония) с развитием дистрофии и некроза эпителия и нарушением мукоцилиарного клиренса.

В структуре ОРЗ преобладают острые респираторные вирусные инфекции (90–95%) — ОРВИ; не более 5–10% заболеваний приходится на долю бактериальных ОРЗ, обусловленных пневмотропными возбудителями, такими как *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b и др. Высокая распространенность ОРЗ объясняется входными воротами для большинства инфекционных агентов, которыми является поверхность слизистых оболочек, а также появлением новых возбудителей, преимущественно вирусов, к ко-

торым можно отнести, в первую очередь, вирус гриппа А(Н1N1), метапневмовирус, бокавирус.

Исходя из преимущественно вирусной этиологии ОРЗ, определенное значение приобретает система интерферона (ИФН) как основного фактора противовирусной защиты человеческого организма. Система ИФН является естественной защитной системой организма, ее основная роль — ингибирование репликации вирусов. Сывороточный ИФН представляет собой один из первых барьеров, препятствующих вирусной экспансии. Супрессия выработки собственных ИФН сопровождается риском высокой частоты заболеваемости острых респираторных вирусных инфекций, осложненным течением инфекции. Среди причин снижения синтеза ИФН выделяют генетические факторы, стресс, недостаток витаминов и микроэлементов. Нарушение синтеза ИФН особенно характерно для лиц с вторичными иммунодефицитными состояниями, к которым относятся часто болеющие дети, беременные женщины, пожилые люди [1].

Выделяют три основных типа ИФН — ИФН-α, ИФН-β и ИФН-γ, при этом наиболее выраженными противовирусными эффектами обладают ИФН-α, в то время как для ИФН-γ более характерны иммуномодулирующие свойства. Противовирусные эффекты ИФН-α опосредованы ак-

тивацией ряда внутриклеточных ферментов, ингибирующих репликацию вирусов. Иммуномодулирующее действие проявляется, в первую очередь, усилением клеточно-опосредованных реакций иммунной системы, что повышает эффективность иммунного ответа в отношении вирусов и внутриклеточных паразитов. ИФН- α активируют натуральные киллеры, которые лизируют пораженные вирусом клетки. Помимо этого, под действием ИФН- α повышается активность Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов. ИФН- α стимулируют дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию ими антител, активируют моноцитарно-макрофагальную систему и фагоцитоз. Альтернативой механизму действия экзогенных интерферонов может служить индукция образования в организме собственных интерферонов в ответ на действие специальных препаратов — индукторов интерферона.

Интерферониндуцирующие свойства обнаружены у различных природных и синтетических, высоко- и низкомолекулярных веществ. Применение индукторов интерферонов является более физиологичным процессом, чем повторное введение экзогенных интерферонов, не приводит к развитию побочных эффектов, возникающих на введение ИФН.

Кагоцел® (ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия) представляет собой гетероцепный полимер, получаемый путем химического синтеза из натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола растительного происхождения (хлопчатник). Основным механизмом действия препарата является его способность индуцировать продукцию интерферонов, а точнее, так называемых поздних интерферонов, пик активности которых достигается через 18–24 часа после введения индуктора. Высокий уровень ИФН, синтезируемый в различных органах и тканях в ответ на индукцию препаратом Кагоцел®, объясняется тем, что в его синтезе принимает участие широкий круг клеток. Так, Кагоцел®, как было установлено, стимулирует синтез ИФН в макрофагах, Т- и В-лимфоцитах, гранулоцитах и нейтрофилах, эндотелиальных клетках. Достаточно высокие уровни ИФН синтезируются фибробластами. Помимо продукции ИФН, Кагоцел® индуцирует выработку различными клетками других цитокинов. В противоположность большинству индукторов интерферонов, Кагоцел® стимулирует в организме длительную продукцию ИФН, которые (в ответ на однократное введение) циркулируют в кровотоке на терапевтическом уровне в течение 1 недели. Для сравнения, ИФН, индуцированные циклофероном, исчезают из организма в течение 48 часов, в ответ на введение амиксина — в течение 72 часов [2]. Это свойство позволяет эффективно использовать Кагоцел® как с профилактической, так и с лечебной целью.

Кагоцел® успешно прошел многочисленные многоцентровые, рандомизированные, плацебо-контролируемые клинические исследования по оценке эффективности и безопасности применения у взрослых и детей в возрас-

те от 3-х лет, в ходе которых была доказана его высокая лечебная и профилактическая эффективность при гриппе и других ОРВИ, а также безопасность и хорошая переносимость.

Впервые эффективность препарата была показана ещё в 2000–2003 гг. в рандомизированных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаниях у 550 взрослых при лечении гриппа и других ОРВИ [3]. Столько же пациентов вошло в группы сравнения, получавших плацебо, с диагнозами грипп А(Н3N2), В и А(Н1N1), парагрипп I, II и III типов, аденовирусная инфекция, РС-вирусная инфекция, а также грипп А(Н3N2), В и А(Н1N1), осложненные ангиной. Результаты проведенных клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность Кагоцела при лечении больных гриппом, а также при других ОРВИ, что проявлялось в укорочении лихорадочного периода, более быстром исчезновении симптомов интоксикации и катарального синдрома по сравнению с плацебо. По клиническим данным и лабораторным параметрам установлено отсутствие побочных явлений, токсических реакций, иммуносупрессивного влияния Кагоцела на показатели гуморального и клеточного иммунитета [3].

Клинические исследования эффективности профилактического действия Кагоцела впервые проводились на базе лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций НИИ гриппа РАМН в 2000 г. в период сезонного подъема заболеваемости. Слепые плацебо-контролируемые исследования включали группу здоровых лиц в возрасте 18–20 лет, получавших с профилактической целью Кагоцел® (208 чел.), и контрольную группу (123 чел.), получавших плацебо [3].

В данном случае интерес представляет выбор схемы приема препарата: в течение 2-х дней по 2 табл. во время обеда, затем 5 дней перерыв (курс — 4 недели). Данный факт, как было уже сказано выше, связан с недельной циркуляцией ИФН, выработанных под действием Кагоцела, на терапевтическом уровне при его однократном применении, что исключает необходимость частого повторного введения препарата в профилактических схемах. Было продемонстрировано достоверное снижение заболеваемости ОРВИ и гриппом, а в случае их возникновения — более легкое течение и уменьшение числа осложненных форм.

Известно, что в группу риска высокой заболеваемости гриппом и ОРВИ входят медицинские работники, в частности сотрудники стационаров, имеющие контакт с больными. С этих позиций представляет интерес исследование 2009 года, когда 874 сотрудника ИКБ №1 г. Москвы принимали препарат с профилактической целью, в результате чего лишь 1 медсестра заболела гриппом А(Н1N1), диагноз был подтвержден лабораторно, но и та вскоре поправилась.

Паника, имевшая место в 2009 году, связанная с пандемией гриппа, вызванного новым вирусом А(Н1N1)pdm09,

и отсутствием тогда соответствующей вакцины, подстегнула исследования с целью выявления новых свойств отечественных противовирусных препаратов. Так, в июне 2009 г. в НИИ гриппа СЗО РАМН и НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН было проведено изучение *in vitro* вирусингибирующей активности Кагоцела в отношении пандемических штаммов вируса, в результате которого выявлено дозозависимое снижение инфекционной активности вируса, причем уровень противовирусного эффекта Кагоцела был сопоставим с противовирусным действием осельтамивира карбоксилата, рекомендованного ВОЗ для профилактики и лечения пандемического гриппа. Установлено выраженное ингибирующее влияние Кагоцела как на продукцию самого вируса гриппа H1N1 в клеточной культуре, так и на способность вирусного потомства к репликации. Результатом проведенных испытаний стало включение Кагоцела в том же году в Методические рекомендации Минздравсоцразвития РФ по профилактике и лечению пандемического («свиного») гриппа типа А(H1N1) у детей и взрослых [4].

Таким образом, полученные данные о высокой профилактической и лечебной эффективности Кагоцела у взрослых, удобная схема применения, отсутствие нежелательных явлений обосновали возможность использовать Кагоцел® в качестве современного лечебного средства, а также для профилактики гриппа и ОРВИ у детей в период сезонного и эпидемического подъема заболеваемости.

Кагоцел® успешно прошел многочисленные многоцентровые, рандомизированные, плацебо-контролируемые клинические исследования по оценке эффективности и безопасности применения у детей в возрасте от 3-х лет, в ходе которых была доказана его высокая лечебная и профилактическая эффективность при гриппе и других ОРВИ, а также безопасность и хорошая переносимость. Проведенные клинические исследования в клиническом отделе НИИ вирусологии показали, что применение препарата Кагоцел® у детей в терапии гриппа и ОРВИ, в том числе протекающих с осложнениями (обструктивным ларингитом и бронхообструктивным синдромом, лакунарной ангиной и др.), было эффективным, что выражалось в достоверном сокращении продолжительности симптомов интоксикации, лихорадки, катаральных явлений в носоглотке и основных симптомов стенозирующего ларинготрахеита (бронхита), сроков очищения небных миндалин от гнойных налетов. Так, было показано, что Кагоцел® обладает терапевтическим эффектом при лечении у детей в возрасте от 2 до 6 лет гриппа и ОРВИ, в том числе протекающих со стенозирующим ларингитом, первыми признаками которого были: появление беспокойства, охриплости голоса, грубого лающего кашля, затрудненного дыхания [5]. Препарат оказывал больший терапевтический эффект, чем плацебо, приводя к сокращению длительности интоксикационного синдрома и катаральных явлений, более быстрому купированию синдрома

крупы, скорейшему выздоровлению. Аналогичные результаты были получены в слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании клинической эффективности и безопасности Кагоцела, проведенном на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова у 120 детей дошкольного возраста с ОРВИ, в том числе с бокавирусной и метапневмовирусной инфекцией: было выявлено достоверно более быстрое купирование лихорадки и признаков интоксикации, сокращение длительности катарального и воспалительного синдромов со стороны верхних и нижних дыхательных путей по сравнению с группой плацебо. У детей, получавших Кагоцел®, продолжительность кашля и гиперемии ротоглотки была существенно короче, чем в группе сравнения. Кагоцел® способствовал повышению показателей α - и γ -интерферонов у больных детей с их исходно низким уровнем [6, 7]. Симптомы ларингита исчезали достоверно быстрее у детей, получавших Кагоцел®, в среднем, спустя $3,2 \pm 0,1$ дня, в сравнении с детьми, получавшими плацебо, у которых таковые купировались, в среднем, к $5,2 \pm 0,2$ дню. Те же авторы показали, что на фоне терапии Кагоцелом количество койко-дней, проведенных детьми в стационаре, достоверно сокращалось и составило, в среднем, $4,7 \pm 0,3$ против $6,3 \pm 0,3$ дней группы плацебо. Прослеживалось влияние исследуемого препарата в сравнении с действием плацебо у детей, получавших в комплексной терапии антибиотика на фоне отита и бронхита. Результаты исследований свидетельствуют о достоверном укорочении сроков применения антибиотиков на фоне приема отечественного индуктора интерферонов в сравнении с таковыми у детей группы плацебо [6].

Интерес представляет исследование, проведенное в г. Новосибирске, основанное на опросе родителей детей, получавших Кагоцел® по поводу ОРЗ, ринофарингита средней степени тяжести, а также врачей, назначавших препарат. Подавляющее большинство родителей отмечали полное выздоровление (77%) или значительное улучшение в состоянии детей (23%) к 5,5 дню заболевания, а также хорошую переносимость препарата и удовлетворение результатами лечения. Положительные отзывы были получены и со стороны врачей: 73% участковых педиатров оценили результаты терапии как полное выздоровление и треть (27%) — как значительное улучшение [8].

Рекомендуется включение Кагоцела как профилактического средства в комплекс наиболее эффективных мероприятий по профилактике развития микоплазменной пневмонии в очаге инфекции в сочетании с соблюдением режима дня, включающего ежедневные прогулки на свежем воздухе не менее 2 часов, рациональным питанием с введением в рацион достаточного количества свежих фруктов, дополнительным приемом витаминно-минеральных комплексов с пробиотиками [9].

Продукция интерферонов при приеме Кагоцела быстрее отмечается в ЖКТ, чем в сыворотке крови (4 и 48 ч соответственно), что делает препарат привлекательным для лечения вирусных поражений ЖКТ. Так, результаты открытого проспективного клинического наблюдения в параллельных группах с участием 60 детей в возрасте от 3 до 16 лет с рота- и норовирусной инфекцией, подтвержденной выявлением РНК в фекалиях методом ПЦР, показали достоверное сокращение продолжительности диареи в основной группе ($4,1 \pm 1,2$ сут.), что было на 1,5 сут. короче, чем в группе сравнения ($5,6 \pm 1,0$ сут.), более быстрое исчезновение патологических примесей в стуле и признаков нарушения пристеночного пищеварения, что свидетельствовало о положительном влиянии препарата на процессы репарации слизистой тонкой кишки. Установлено, что, кроме положительного влияния на течение заболевания, Кагоцел® влияет на темпы элиминации вирусов с фекалиями. Так, у детей, получавших препарат, в периоде ранней реконвалесценции РНК вирусов обнаруживалась в 13,3% случаев, в то время как в группе сравнения РНК рота- и норовирусов продолжала выявляться у 33,3% пациентов. Кроме того, среди наблюдаемых детей, получавших противовирусную терапию, ни в одном случае не отмечалось бактериальной суперинфекции, тогда как 20% детей контрольной группы потребовалось дополнительное назначение кишечного антисептика (нифуроксазида) [10].

Таким образом, хорошо известный отечественный противовирусный препарат Кагоцел®, широко применяемый у детей в терапии гриппа и ОРВИ независимо от этиологии, в том числе протекающих с осложнениями (обструктивным ларингитом и бронхообструктивным синдромом, лакунарной ангиной и др.), может с успехом использоваться при вирусных поражениях ЖКТ рота- и норовирусной этиологии и влиять на темпы элиминации вирусов из организма.

Курс лечения гриппа и других ОРВИ препаратом Кагоцел® должен составлять не менее 4-х дней, режим дозирования зависит от возраста. Для профилактики гриппа и других ОРВИ препарат назначается в течение 2-х дней в неделю (дозировка зависит от возраста), далее перерыв в течение 5 дней и цикл повторяется сначала (от одной недели до нескольких месяцев).

Прием препарата Кагоцел® возможен вплоть до четвертого дня от начала заболевания, т.е. даже при запоздалом начале лечения. Кагоцел® хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками (аддитивный эффект).

Литература/References:

1. Зайцев А.А., Кулагина И.Ц.. Острый бронхит // Фарматека. 2015; 14: 92–97.
Zaitsev A.A., Kulagina I.Ts. Acute bronchitis // *Farmateka*. 2015; 14: 92–97. (In Russ.)
2. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 226 с.

- Ershov F.I., Kiselev O.I. [Interferons and their inducers (from molecules to drugs)]. — Moscow: GEOTAR Media, 2005. — 226 p. (In Russ.)
3. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // *Concilium Medicum*. 2005; 7(10): 831–835.
Malyshev N.A., Kolobuhina L.V., Merkulova L.N., Ershov F.I. Modern approaches to improve the effectiveness of treatment and prevention of influenza and other acute respiratory viral infections // *Concilium Medicum*. 2005; 7 (10): 831–835. (In Russ.)
 4. Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного высокопатогенным вирусом типа А/Н1N1 для взрослых: Временные метод. рекомендации МЗ РФ № 24-0/10/1-4053 от 30.06.2009 г.
[Treatment and prevention of influenza caused by the highly pathogenic virus type A / H1N1 for adults]: Temporary method. MoH recommendation number 24-0 / 10 / 1-4053 of 30.06.2009 (In Russ.)
 5. Вартанян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями // *Детские инфекции*. 2011; 10(1): 36–41.
Vartanian R.V., Sergeeva E.M., Cheshik S.G. Evaluation of the therapeutic efficacy of the drug Kagotsel® in infants and preschool children with acute respiratory viral infections // *Childrens Infection*. 2011; 10 (1): 36-41. (In Russ.)
 6. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // *Педиатрическая фармакология*. 2012; 1(9): 81–89.
Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Kladova O.V., Sergeeva E.M., Nesterenko V.G. Clinical and preventive efficacy of interferon inducer with SARS in children of preschool age // *Pediatric Pharmacology*. 2012; 1 (9): 81-89. (In Russ.)
 7. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф. и др. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей // *Детские инфекции*. 2015; 14(2): 5–11.
Kharlamova F.S., Kladova O.V., Uchaikin V.F. et al. Metapneumovirus and bokavirus and respiratory infections in the structure of SARS in children // *Childrens Infections*. 2015; 14 (2): 5-11. (In Russ.)
 8. Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Лиханова М.Г. Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке // *Лечащий врач*. 2014; 2: 1–4.
Elkina T.N., Pyrozhkova N.I., Griбанova O.A., Likhanova M.G. Combined therapy of acute respiratory infections in children of preschool age in the pediatric area // *Attending Physician*. 2014; 2: 1–4. (In Russ.)
 9. Кокорева С.П., Разуваев О.А. Микоплазменная пневмония и факторы риска ее развития при вспышке респираторного микоплазмоза в детском коллективе // *Вопросы практической педиатрии*. 2016; 11(2): 1–6.
Kokoreva S.P., Razuvaev O.A. Mycoplasma pneumoniae, and the risk factors for its development at the outbreak of a respiratory mycoplasmosis in the children's collective // *Questions of Practical Pediatrics*. 2016; 11 (2): 1–6. (In Russ.)
 10. Чернова Т.М., Субботина М.Д., Рубцова С.К. Эффективность препарата КАГОЦЕЛ® при вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта у детей // *Медицинский совет*. 2015; 1: 3–7.
Chernova T.M., Subbotina M.D., Rubtsova S.K. Efficacy KAGOCEL® in viral lesions of the gastrointestinal tract in children // *Medical Council*. 2015; 1: 3–7. (In Russ.)